KUHMILCHPROTEIN-INTOLERANZ

Eine retrospektive Studie über 34 Patienten
des Zentrums der Kinderheilkunde Frankfurt am Main

1974 – 1980

vorgelegt von
Anne Marie Richter
aus Lohr am Main

Frankfurt am Main 1983

Aus dem Zentrum der Kinderheilkunde

der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main

Abteilung für Allgemeine Pädiatrie

(Leiter: Prof. Dr. med. O. Hövels)

KUHMILCHPROTEIN-INTOLERANZ

Eine retrospektive Studie über 34 Patienten des Zentrums der Kinderheilkunde Frankfurt/M 1974 - 1980

Inaugural Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der gesamten Medizin

der Johann Wolfgang Goethe-Universität

Frankfurt am Main

vorgelegt von

Anne Marie Richter

aus Lohr a.M.

Frankfurt am Main 1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Prof. Dr. med. H.J. Müller
Referent:	Priv. Doz. Dr. med. S.W. Bender
Korreferent:	Priv. Doz. Dr. med. Jörg H. Wildgrube

Tag der mündlichen Prüfung: 25.4.1983

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.Doz. Dr. med. S.W. Bender für die Überlassung des Themas und die stetige und freundliche Unterstützung bei der Arbeit.
Ferner danke ich den Chefärzten der Kinderkliniken Darmstadt, Hanau, Offenbach und des Clementine-Kinderkrankenhauses Frankfurt/M für die Überlassung der Krankengeschichten.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Patienten und Untersuchungsmethoden	3
2.1	Zeitdauer von Erstexposition mit Kuhmilch bis zum Auftreten der Symptome	4
2.2	Alter bei Erstexposition mit Kuhmilch bis zum Symptomenbeginn	6
2.3	Zeitdauer von Beginn der Symptome bis zur Dünndarmbiopsie	7
2.4	Zeitdauer von Dünndarm-Biopsie bis zur kuhmilchfreien Diät	7
2.5	Dauer der kuhmilchfreien Diät bis Exposition in der Klinik	10
2.6	Dauer der kuhmilchfreien Diät bis Exposition im häuslichen Milieu	12
2.7	Alter und Gewicht der Kinder zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme	14
2.8	Zeitdauer des Aufholwachstums	16
2.9	Histologische Befunde der Dünndarm-Biopsien	18
2.10	Ergebnisse der untersuchten Disaccharidasen	18
2.11	Initialsymptome	21
2.12	Symptome in der Initialphase der Therapie	23
2.13	Therapie-Verlauf	25
2.14	Laborparameter	27
2.15	Spezielle Diagnostik	29
2.16	Familien-Anamnese	30
2.17	Zur Frage der nächtlichen Fütterung ("Nachtflasche")	30
3.	Diskussion	31

4. Zusammenfassung 41

5. Anhang:

- Exemplarische Kasuistiken: 2 Fallbeschreibungen 43

- 4 Abbildungen, 8 - 11

6. Literatur 51

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523705_0038

1. Einleitung

Die Kuhmilchprotein-Intoleranz (KMPI) ist eine fast ausschließlich bei jungen Säuglingen vorkommende, transitorische Unverträglichkeit gegenüber Proteinen der Kuhmilch. Die Erkrankung geht mit Erbrechen, Durchfall, erheblichem Gewichtsverlust sowie mit Dehydratation und Schock einher. Morphologische Veränderungen mit Umbau der Dünndarmschleimhaut im Sinne einer Zottenatrophie und Kryptenhyperplasie sind nahezu obligat.

Die Kuhmilchprotein-Intoleranz wird seit zwei Jahrzehnten als fest umrissenes Krankheitsbild aufgefaßt. Die von Goldman und Mitarbeiter 1963 aufgestellten diagnostischen Kriterien fordern mehrere Kuhmilchbelastungstests. Reexpositionsversuche können jedoch kuhmilchproteinsensibilisierte Säuglinge erheblich belasten und gehen oft mit erneuten Erbrechen, Durchfällen und nicht selten mit einer Schocksymptomatik einher.

Wir haben das meist sehr schwere Krankheitsbild bei 34 Säuglingen im Detail analysiert, die von 1974 bis 1980 am Zentrum für Kinderheilkunde der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt behandelt wurden. Dabei wurden ausgewertet:

- die Ernährungsanamnese
- der Symptomenbeginn
- die Präsentation des Krankheitsbildes
- die diagnostischen Maßnahmen einschließlich Dünndarm-Biopsien und Untersuchung der Disaccharidasen

- die therapeutischen Maßnahmen
- klinisch durchgeführte Reexpositionsversuche bei einem Teil der Patienten

Bei vier Patienten bestätigte sich der Verdacht auf eine Kuhmilchprotein-Intoleranz nicht.

2. Patienten und Untersuchungsmethoden

Im Beobachtungszeitraum von 1974 - 1980 wurden am Zentrum für Kinderheilkunde der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt/M, 34 Patienten unter der Verdachtsdiagnose einer Kuhmilchprotein-Intoleranz behandelt. Vier Patienten erfüllten die diagnostischen Kriterien in dieser retrospektiven Studie nicht und konnten deshalb nicht berücksichtigt werden. Folgende Kriterien wurden angewendet:

1. Unter kuhmilchhaltiger Nahrung traten mindestens zwei der folgenden Symptome auf: Durchfall, Erbrechen, ungenügende Gewichtszunahme, Hautausschlag.
2. Bei einer Dünndarm-Biopsie wurde partielle oder subtotale Zottenatrophie mit einhergehendem Disaccharidasen-Mangel nachgewiesen.
3. Volle Genesung durch genau eingehaltene kuhmilchfreie Diät.

Unter den 30 Patienten befanden sich 18 Jungen und 12 Mädchen im Alter von drei Tagen bis vier Monaten. In diese klinische Studie wurden sieben Säuglinge aufgenommen, die ambulant der Dünndarmbiopsie unterzogen, jedoch in den einweisenden Kliniken weiterbehandelt wurden. Nach der Biopsie mit Nachweis auf Zottenatrophie wurden 15 Kinder sofort auf kuhmilchfreie Diät umgestellt, bei sechs Kindern war eine parenterale Ernährung erforderlich. Vor der Biopsie standen sechs Kinder bereits unter kuhmilchfreier Diät; persistierendes Erbrechen und/oder schwere Diarrhoen hatten zur Biopsie geführt. Bei drei Kindern erfolgte die kuhmilchfreie Diät nicht unmittelbar nach der Dünndarmbiopsie. Unter kuhmilchfreier Diät verschwanden die Symptome; das Gewicht

normalisierte sich. Im weiteren wird auf die klinischen Verläufe der Patienten eingegangen.

2.1 Z e i t d a u e r von Erstexposition mit Kuhmilch bis zum Auftreten der Symptome

Die Kinder wurden in drei Gruppen unterteilt:

Gruppe I : Auftreten d.Symptome 0 - 1 Woche nach Exposition

Gruppe II : Auftreten d.Symptome 10 Tage - 3 Wochen nach Exposition

Gruppe III: Auftreten d.Symptome > 4 Wochen nach Exposition

Gruppe I:

Zu dieser Gruppe zählten 12 Kinder. Bei sieben der untersuchten Säuglinge zeigten sich Symptome (Durchfall und Erbrechen) schon innerhalb drei bis 4 Tagen nach Kuhmilch-Gabe. Davon waren drei Kinder eine Woche vollgestillt. Ein Kind reagierte schon unmittelbar nach der Geburt, vier Kinder entwickelten Symptome eine Woche nach Kuhmilch-Exposition. Ein männlicher Säugling (Nr. 5), dessen Erbrechen u.a. von einer Pylorusstenose herrührte, wurde operiert; als seine Beschwerden weiterhin andauerten, biopsiert und dann auf kuhmilchfreie Diät umgesetzt.

Gruppe II:

Diese Gruppe bestand aus 15 Säuglingen. Bei sechs der untersuchten Kinder traten die Symptome zehn Tage nach Exposition auf. Bei jeweils drei Säuglingen zeigten sich Symptome nach zwei, zweieinhalb und drei Wochen nach Kuhmilch-Gabe. Unter ihnen befinden sich zwei Säuglinge, die eine Woche vollgestillt wurden. Bei einem weiblichen Säugling (Nr. 7), der zehn Tage teilgestillt worden war, trat eine Met-Hämoglobinämie auf. Über dieses Kind wird in der Kasuistik ausführlich berichtet.

Zu dieser Gruppe zählten zwei Kinder mit genetischen Erkrankungen wie Morbus Down bei einem männlichen (Nr. 3) und Turner-Syndrom bei einem weiblichen Säugling (Nr.20).

Gruppe III:

Hierzu zählen drei Kinder, die Symptome erst nach fünf, sechseinhalb und acht Wochen entwickelten. Eines dieser Kinder war vorher sechs Wochen vollgestillt.

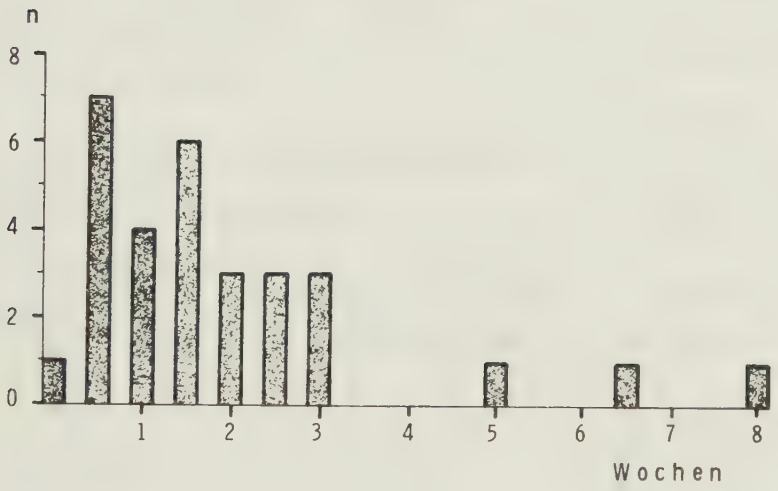


Abb. 1: Zeitdauer von Erstexposition mit Kuhmilch bis zum Auftreten der Symptome

2.2 A l t e r bei Erstexposition mit Kuhmilch bis zum Symptomenbeginn

Das Auftreten von Symptomen nach Einführung einer Kuhmilch-Formula-Ernährung zeigte sich bei 90 % (n=27) unserer Kinder schon in den ersten drei Lebenswochen. Bei einem Kind traten die Symptome unmittelbar nach der Geburt, bei vier Kindern in den ersten drei bis vier Lebenstagen, bei drei Kindern eine Woche nach der Geburt, bei acht Kindern im Alter von zehn Tagen, bei drei Kindern im Alter von zwei und bei jeweils vier Kindern im Alter von zweieinhalb bzw. drei Wochen auf.

Bei 10 % (n=3) der Kinder manifestierte sich die Kuhmilchprotein-Intoleranz im Alter von sechs bis elf Wochen. Das Kind, das erst im Alter von elf Wochen Symptome entwickelte, war in der Türkei sechs Wochen vollgestillt, vier Wochen mit einer Dreiviertel-Kuhmilch und in Deutschland eine Woche mit einer teiladaptierten Milch gefüttert worden.

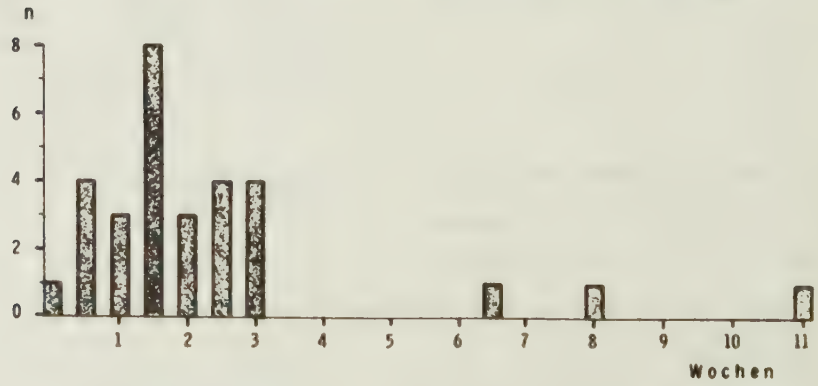


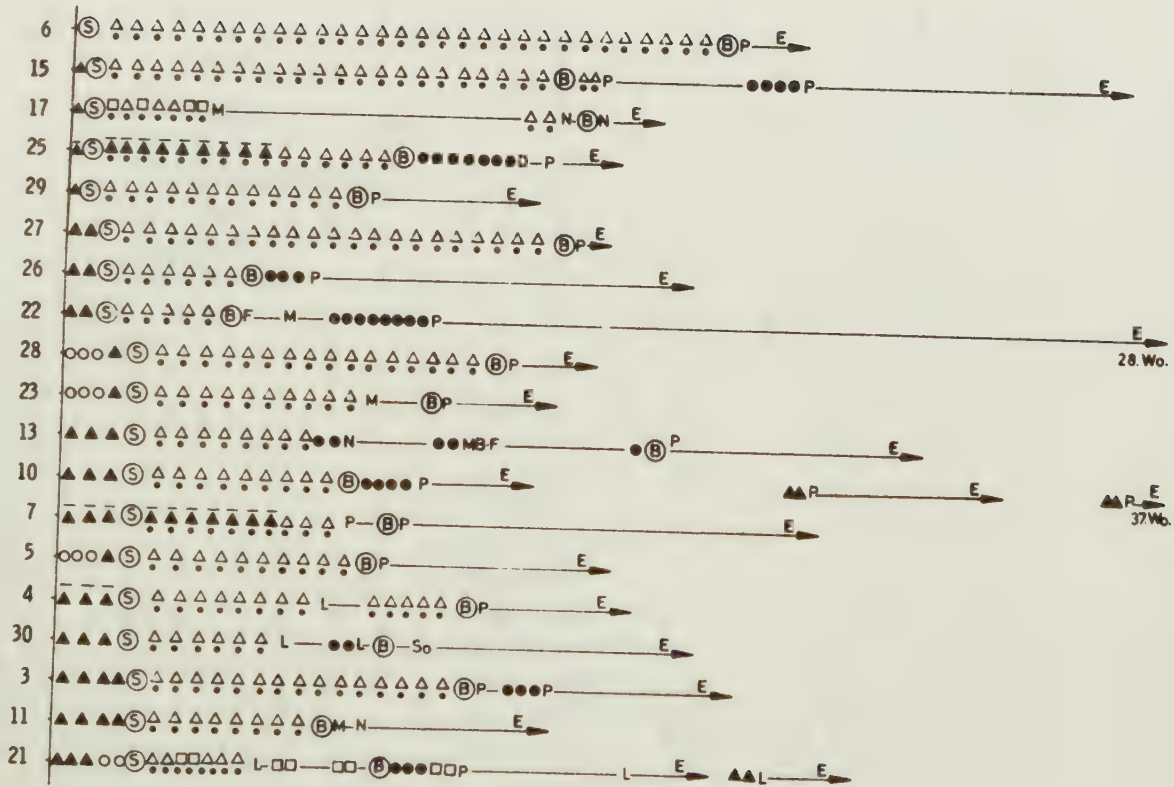
Abb. 2: Alter bei Erstexposition mit Kuhmilch bis zum Symptomenbeginn

2.3 Z e i t d a u e r von Beginn der Symptome bis zur Dünndarmbiopsie

Von den 30 Kindern, die unter dem Verdacht auf Kuhmilchprotein-Intoleranz zur Dünndarmbiopsie kamen, litten sieben Kinder seit zwei bis vier Wochen an persistierendem Erbrechen und schweren Diarrhoen. Im Zeitraum von vier bis acht Wochen nach Auftreten der Symptome wurden 14 Kinder bioptisch untersucht. Bei weiteren neun Kindern erfolgte die Biopsie erst nach acht bis 16 Wochen.

2.4 Z e i t d a u e r von Dünndarm-Biopsie bis zur kuhmilchfreien Diät

Der schwere klinische Verlauf gab bei neun Kindern Anlaß zur Diät mit einer kuhmilchfreien Formula schon drei Tage bzw. bis neun Wochen vor der Biopsie. Zwölf Kinder erhielten sofort nach erfolgter Biopsie und drei Kinder nach drei bis vier Tagen bzw. vier Wochen die erforderliche Diät. Bei sechs Kindern wurde sofort nach der Biopsie wegen der schweren Zottenatrophie eine parenterale Ernährung durchgeführt. Für eine detaillierte Analyse der Nahrungsgabe im Einzelfall wird die Abbildung 3 angeführt.


Pat. -Nr.
6
15
17
25
29
27
26
22
28
23
13
10
7
5
4
30
3
11
21
E
28. Wo.
37. Wo.

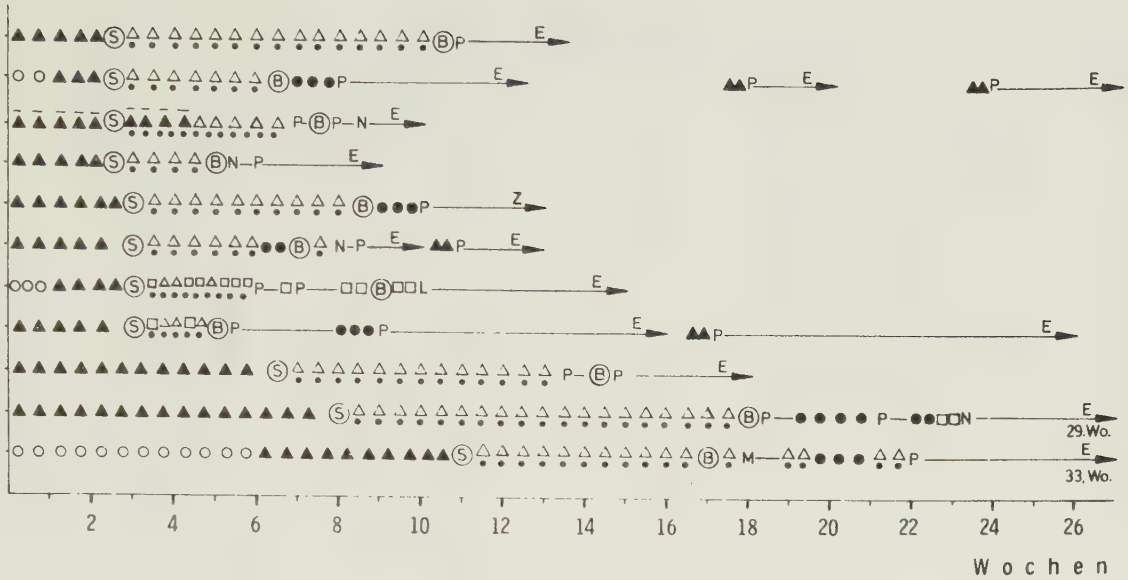


Abb. 3: Alter und Zeitdauer von Symptomen bis Biopsie bzw. kuhmilchfreier Diät

○○ = Brustmilch	S = Symptomenbeginn	P = Pregestimil
▲▲ = Kuhmilch	B = Zeitpunkt der Biopsie	N = Nutramigen
△△ = Kuhmilch und Symptome	E = Entlassung	M = Multival plus
▲̄▲̄ = teilgestillt	Z = Zurückverlegung	L = Lactopriv
▲̄▲̄ = teilgestillt und Symptome		F = Frauenmilch
●● = parenteral		So = Sojakraft
□□ = teilparenteral		MB-F = Fleischnahrung
		D = Dextroneonat

2.5 Dauer der kuhmilchfreien Diät bis Exposition in der Klinik

Bei 20 Kindern erfolgte der erste bzw. letzte Provokationsversuch in der Klinik.

Bei dem Kind Nr. 7, das an Methämoglobinämie erkrankt war, mußten wir die Provokation in der 54. Woche nach Einführen der Diät nach drei Stunden abbrechen, da das Kind schwallartig erbrach. Der Versuch wurde 90 Wochen nach Diätbeginn ohne weitere Komplikationen wiederholt.

Vier Kinder wurden nach 62, 63 bzw. 64,5 Wochen provoziert. Zu diesen Kindern zählt auch das Kind Nr. 17, das wir siebeneinhalb Wochen nach Einführen der kuhmilchfreien Diät mit Kuhmilch exponierten. Es traten jedoch noch am gleichen Tag Erbrechen und wässrige Stühle auf, so daß wir sofort wieder auf eine kuhmilchfreie Diät umstellten.

Drei weitere Kinder exponierten wir nach 51 bis 56 Wochen, von diesen das Kind Nr. 1 versehentlich schon nach einer Woche. Es zeigte sich bei ihm in kürzester Zeit ein massiver Schock mit Schockleber. Das Kind Nr. 19 war zuvor im häuslichen Milieu durch Diätfehler provoziert worden.

Acht Kinder wurden nach 40 bzw. 49 Wochen ohne Komplikationen mit Kuhmilch gefüttert; bei vier Kindern gestattete ihr gutes Gedeihen einen Versuch schon 23 bis 30 Wochen nach Einführen der Diät.

Abb. 4: Dauer der kuhmilchfreien Diät bis Exposition

2.6 Dauer der kuhmilchfreien Diät bis Exposition im häuslichen Milieu

Es wurden insgesamt fünf Kinder im häuslichen Milieu vorzeitig und ohne Rücksprache mit dem behandelnden Arzt mit Kuhmilch exponiert. Das Kind Nr. 19 war nach 10, 16 und 26 Wochen von der Mutter mit Kuhmilch gefüttert worden. Dieses Vorgehen führte zu schweren Malabsorptionserscheinungen beim Kind und zog längere Kliniksaufenthalte nach sich. Eine Provokation in der Klinik in der 51. Woche verlief ohne Komplikationen.
Das Kind Nr. 14 erhielt Kuhmilch 14 Tage und 21 Wochen nach Einführen der Diät. Auch hier wurde jeweils ein Kliniksaufenthalt notwendig.
Als die Eltern in der 26. Woche beim Schokoladefüttern beobachtet wurden, haben wir das Kind in der 30. Woche komplikationslos umgestellt.
Das Kind Nr. 10 wurde zehn und 19 Wochen nach Diäteinführung zuhause provoziert, jeweils mit der Konsequenz einer stationären Einweisung.
Über den weiteren Verlauf der Kuhmilch-Unverträglichkeit bei diesem Kind und bei den zuhause provozierten Kindern Nr. 24 und 16 - auch sie mußten stationär aufgenommen werden - ist der Klinik nichts bekannt.

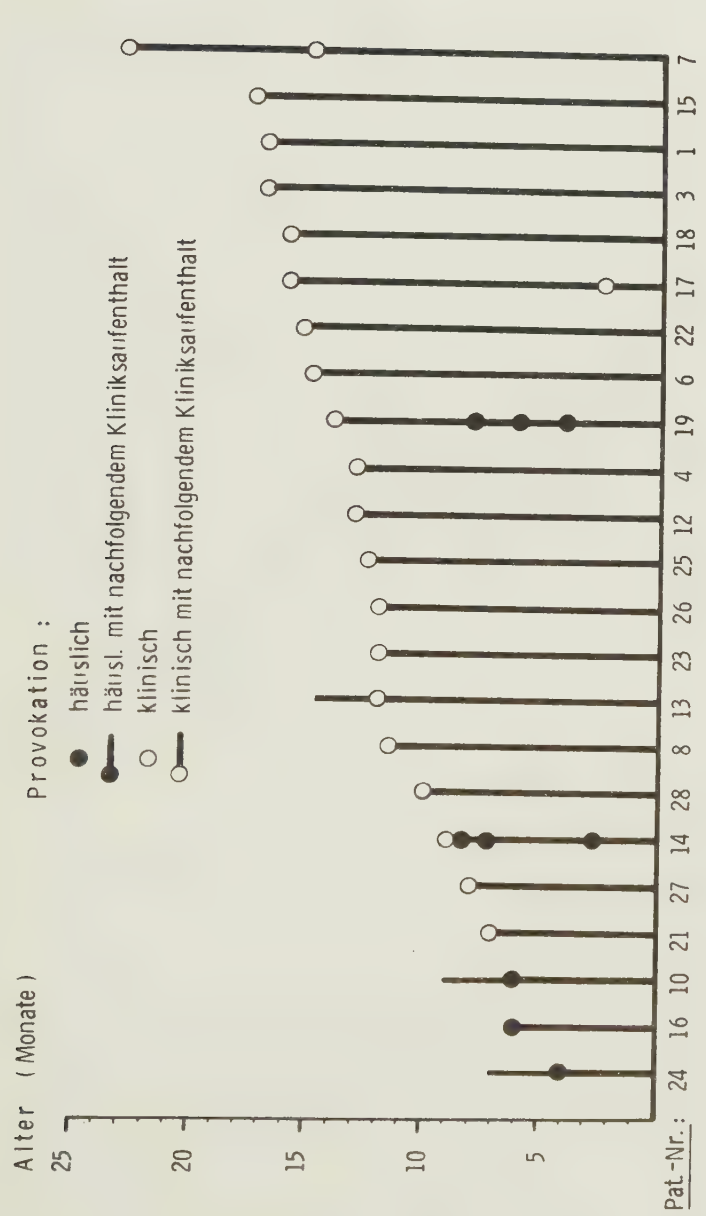


Abb. 5: Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Provokation

2.7 Alter und Gewicht der Kinder zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

Von den 30 Kindern, die unter dem Verdacht der Kuhmilchprotein-Unverträglichkeit zur stationären Aufnahme kamen, lagen zu diesem Zeitpunkt elf Kinder mit ihrem Gewicht unterhalb, fünf Kinder auf und fünf Kinder oberhalb der dritten Percentile. Drei Kinder waren mit ihrem Gewicht auf und zwei oberhalb der 10. Percentile; drei Kinder lagen oberhalb der 25. Percentile. Nur ein Kind hatte noch nicht an Gewicht verloren. Es lag noch oberhalb der 50. Percentile.
Zur Verdeutlichung des Gewichtssturzes, den die meisten unserer Patienten erlitten, fügen wir im Anhang vier typische Beispiele, (Abb. 13 - 16) grafisch dargestellt, bei.

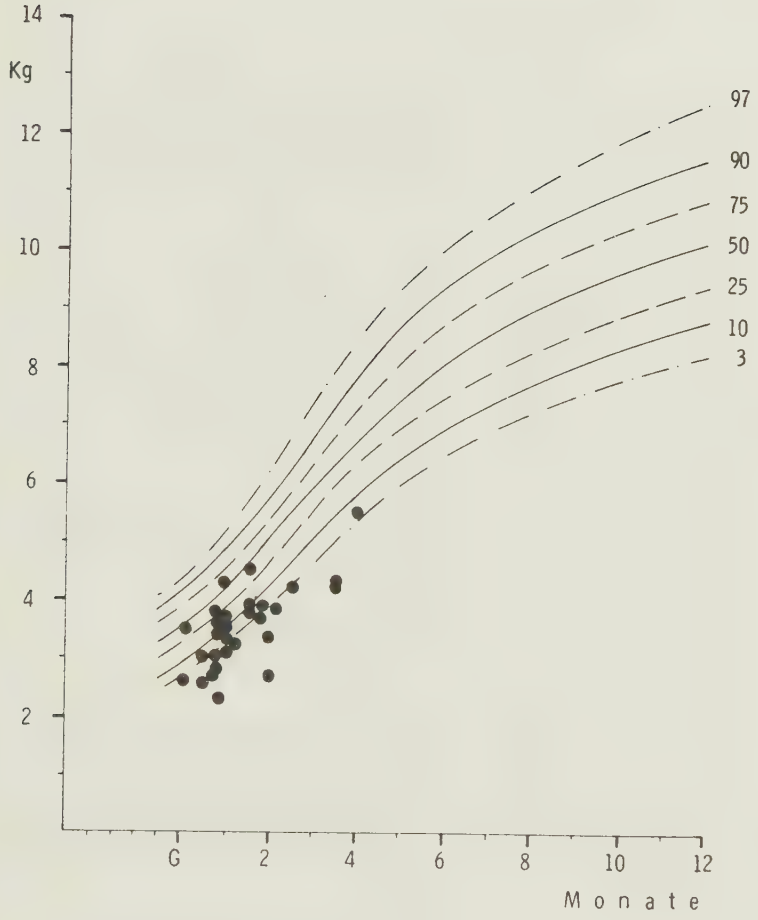


Abb. 6: Alter und Gewicht der Kinder zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

2.8 Zeitdauer des Aufholwachstums

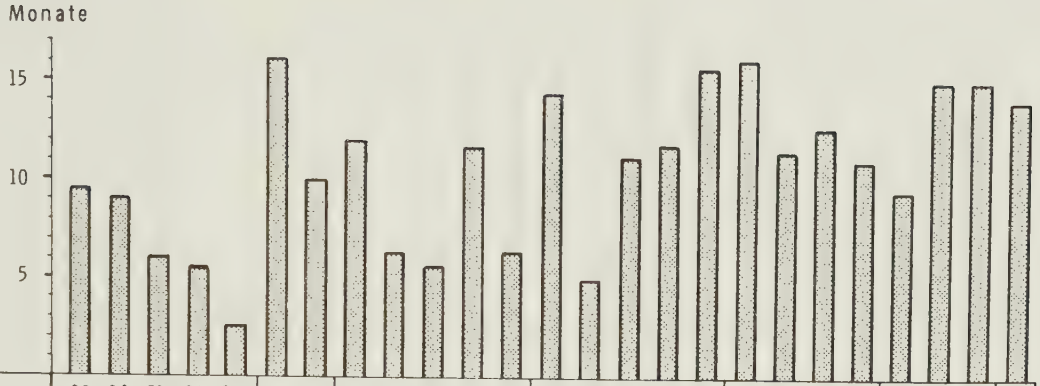
Es ist uns nicht gelungen, das gesamte Patientenkollektiv nach der Entlassung aus der Klinik in ihrem Aufholwachstum zu beobachten, da die Eltern von fünf Patienten auf eine ambulante Betreuung verzichteten.

Unter den restlichen 25 Kindern befinden sich fünf Kinder, die im Zeitraum von zweieinhalb bis neuneinhalb Monaten mit ihrem Gewicht deutlich unter der 3. Percentilen blieben. Weitere zwei Kinder,beobachtet innerhalb zehn bis 16 Monaten, kamen mit ihrem Gewicht nur wenig über die 3. Percentile.

Die 10er-Percentile erreichten fünf Kinder im Zeitraum von fünfeinhalb bis zwölf Monaten, die 25er-Percentile weitere fünf Kinder während einer Zeit bis zu 15,5 Monaten.

Sehr gut gediehen acht Kindern, von denen vier die 50., drei die 75. und ein Kind bis zur 97. Percentile hochkletterten.

In unserer grafischen Darstellung haben wir auch das Längenaufholwachstum eingetragen und festgestellt, daß nicht bei allen Kindern eine unmittelbare Korrelation zwischen Gewichts- und Längenentwicklung bestand.



Kind Nr.	10	14	21	29	30	3	8	4	6	7	13	24	17	28	23	18	22	12	25	19	26	2	15	27	1
Gewicht (Perc.)	< 3					> 3		> 10					>-< 25					50				75			97
Alter (Monate)	11	10	7,5	6	3,5	18	11	13	10	7	12,5	7	15,5	6	12	15	16	17	12,5	13	12	11	17	17	18
Länge (Perc.)	< 3	< 3	25	25	-	25	< 3	>10	3	75	25	>3	25	90	25	25	75	>50	< 75	10	50	>50	10	-	90

Abb. 7: Zeitdauer des Aufholwachstums

2.9. Histologische Befunde der Dünndarm-Biopsien

Bei allen 34 Säuglingen, die mit einem Malabsorptionssyndrom unter dem Verdacht auf Kuhmilch-Unverträglichkeit zur Beobachtung kamen, wurde die Dünndarmschleimhaut bioptisch untersucht. Da vier von ihnen die der Diagnose einer Kuhmilchprotein-Intoleranz vorangestellten Kriterien nicht erfüllten, wurden ihre Ergebnisse hier nicht mitverwertet.

Es zeigte sich bei der Hälfte (n=15) der untersuchten Kinder mit Kuhmilchprotein-Intoleranz eine subtotale bzw. flache Mukosa, bei der anderen Hälfte eine partiell atrophe Mukosa. Eine Wiederholung der Biopsie erfolgte nur bei drei Kindern und zwar beim Kind Nr. 7, das in seiner intoleranten Phase unter Methämoglobinämie litt und beim Kind Nr. 16 zwecks Ausschluß einer Coeliakie. Bei beiden Kindern, die zum Zeitpunkt der zweiten Biopsie etwa zwei Jahre alt waren, hatte sich die Mukosa normalisiert.

2.10 Ergebnisse der untersuchten Disaccharidasen

Die Untersuchung der Disaccharidasen (Lactase und Saccharase) zeigte bei 24 Kindern erniedrigte Lactase- und bei 23 Kindern zugleich erniedrigte Saccharase-Werte. Unter ihnen befindet sich das Kind Nr. 26, das zwar mit der Lactase unter der Norm, mit der Saccharase aber im Normbereich lag. Bei den Kindern Nr. 14 und 16 mit histologisch nachgewiesener Zottenatrophie lagen sowohl die Lactase als auch die Saccharase innerhalb der Norm. Mit einem Laborfehler muß gerechnet werden. Sie

wiesen bei der Biopsie eine partiell atrophe Mukosa auf. Zu ihnen zählt ein Kind, bei dem zwecks Ausschluß einer Coeliakie eine zweite Biopsie im Alter von zwei Jahren durchgeführt wurde. Von vier Kindern lag zu wenig Material zur Enzymuntersuchung vor.

Zu 2.9 Histologische Befunde der Dünndarm-Biopsien

Zu 2.10 Ergebnisse der untersuchten Disaccharidasen

Tab. 1

Kind	Alter in Wochen	subtotal (flach) atrophe Mukosa	partiell atrophe Mukosa	LACTASE erniedrigt	LACTASE normal	SUCRASE erniedrigt	SUCRASE normal
1	17	x		x		x	
2	14,5	x		-		-	
3	10	x		x		x	
4	10		x	x		x	
5	7,5		x	-		-	
6	16	x		x		x	
7	9	x		x		x	
8	9	x		x		x	
9	5		x	x		x	
10	7		x	x		x	
11	6,5		x	-		-	
12	7,5		x	x		x	
13	14,5	x		x		x	
14	7		x		x		x
15	12,5	x		x		x	
16	9,5		x		x		x
17	12,5		x	x		x	
18	18,5	x		x		x	
19	6,5		x	x		x	
20	10,5	x		x		x	
21	8		x	x		x	
22	5		x	x		x	
23	8,5	x		x		x	
24	5	x		-		-	
25	8		x	x		x	
26	4,5	x		x			x
27	12,5	x		x		x	
28	10,5		x	x		x	
29	7	x		x		x	
30	8,5		x	x		x	

2.11 Initialsymptome

Jene 30 Patienten, bei denen sich die Verdachtsdiagnose auf Kuhmilch-Unverträglichkeit bestätigte, zeigten bei der klinischen Untersuchung schwere Malabsorptionssymptome. Diese waren bereits im frühen Kindesalter von wenigen Wochen bis vier Monaten erstmals aufgetreten. Unter Durchfall und Erbrechen litten 13 Kinder, vier Kinder nur unter Erbrechen, 13 Kinder nur unter Diarrhoe. Zum Zeitpunkt der Aufnahme hatten 15 Kinder einen deutlichen Meteorismus, vier Kinder Fieber, zwei Kinder eine Bronchitis und vier Kinder eine Rhinitis. Hauterscheinungen fielen bei elf Kindern auf. Zusätzlich litten zwei Kinder an Harnwegsinfekten, ein Kind kam mit Untertemperatur von 34° C, ein anderes mit gerötetem Trommelfell und ein drittes mit Lidödemen.

Zu 2.11 INITIALSYMPTOME

Tab. 2

Kind	Durchfall	Erbrechen	Bauch	beginnende Dehydrat.	deutliche Dehydrat.	Fieber	Bronchitis	Rhinitis	Hauterscheinungen	Sonst.
1		x	gebläht		x	x	x	x		
2	x	x	gebläht		x					
3	x	x	gebläht	x				x		
4	x	x		x						
5		x								
6	x	x			x				Naevi flammi	
7	x		gebläht		x					
8	x		gebläht		x				atop.Dermatitis	
9	x		gebläht		x					Te.34°C
10	x	x	gebläht	x		x	x		Windeldermatitis	
11	x									Pyelonephr.
12	x		gebläht	x						
13	x	x	gebläht					x		
14		x							Schuppen am Stamm	
15	x		gebläht	x		x				Harnw.Infekt
16	x	x							Abschilferungen gelb/ikterisch	
17	x									
18	x	x	gebläht	x						
19	x	x								
20	x				x				falt.Kopfhaut Windeldermatitis	
21	x	x								
22	x		gebläht		x			x		
23		x		x					Soor genitale	Röt.li.TF
24	x									
25	x	x		x					Exanth.am Körper	Lidödeme
26	x									
27	x		gebläht		x				Seborrh.Derm.	
28	x		gebläht	x		x				
29	x	x		x						
30	x	x	gebläht	x					Mundsoor	

2.12 Symptome in der Initialphase der Therapie

Trotz eingeleiteter Therapie litten 16 Patienten weiter unter Durchfall und Erbrechen. Bei dem Patienten mit der Methämoglobinämie wurde zeitweilig Blut im Stuhl gesehen. Bei zwölf Kindern persistierten die Diarrhoen und bei einem Kind das Erbrechen unter Therapie. Ein Patient zeigte unter sofort eingeleiteter parenteraler Ernährung keine Symptome mehr. Es hatten fünf Kinder rezidivierende Bronchopneumonien bzw. obstruktive Bronchitiden. Bei acht von zwölf entsprechend untersuchten Patienten wurde eine Eisenmangelanämie festgestellt.

Symptome, die möglicherweise mit einer Provokation zusammenhingen, traten bei vier Kindern auf. Unter ihnen befindet sich ein Kind, das in der Klinik mit Kuhmilch provoziert wurde und dabei einen anaphylaktischen Schock erlitt sowie eine Schockleber entwickelte. Ein anderes Kind zeigte eine Schockleber, obwohl kuhmilchhaltige Nahrung seit fünf Wochen eliminiert und Nutramigen seit drei Wochen abgesetzt worden war. Das Kind war zuletzt eine Woche lang mit MB-F-Gerber-Kost gefüttert worden. Unter schockartigen Symptomen litt das Kind mit dem Turner-Syndrom vor Einführen kuhmilchfreier Diät. Bei einem weiteren Kind trat nach sieben Wochen stationären Aufenthalts eine Hepatitis auf.

Zu 2.12 Symptome in der Initialphase der Therapie

Tab. 3

Kennzeichn.d.Kinder	Symptome
1 2 3 4 6 7 10 14 15 17 19 20 21 22 27 28	Durchfall und Erbrechen (:: = Blut im Stuhl)
5 8 9 11 12 13 16 18 24 25 29 23	Durchfall
30	Erbrechen
26	ohne weitere Symptome
1 2 14 19 25	rezid. Bronchopneumonien bzw. obstr. Bronchitiden
1	anaphylakt. Schock b. KM-Provo. mit Schockleber
20	schockartige Symptome vor kuhmilchfreier Diät
13	Schockleber: 5 Wo. nach Elimination v.KM-Nahrung
15	3 Wo. nach Elimination v.Nutramigen 1 Wo. nach Einführen v. MB-F-Gerber-Kost
1 2 4 6 10 15 18 30	interkurrent aufgetretene Hepatitis
4	Eisenmangelanämie
4	Fieber
25	Untertemperatur
	Sepsis: Staphylococcus aureus

2.13 Therapie - V e r l a u f

Drei unterschiedliche Therapieformen kamen zur Anwendung:
In der Gruppe I wurde die Behandlung bei sechs Patienten wegen ihres schlechten Gesundheitszustandes mit einer totalen parenteralen Ernährung eingeleitet. Drei von ihnen erhielten nach der Infusions-Therapie eine aufbauende Kuhmilch-Diät, bevor mit der eigentlichen, für sie wichtigen Diät begonnen werden konnte.
In der Gruppe II wurden elf Patienten initial mit einer aufbauenden Kuhmilch-Diät ernährt; bei vier von ihnen wurde auf kuhmilchfreie Diät umgewechselt. Alle Patienten mußten schließlich parenteral ernährt werden. Bei zwei von ihnen wurde nochmals ein Versuch mit einer Kuhmilch-Diät begonnen, dann aber bei weiter schwerem Krankheitsverlauf auf kuhmilchfreie Diät umgestellt. In dieser Gruppe befinden sich zwei Kinder, die dreimal und ein Kind, das zweimal parenteral ernährt werden mußte. Der mißglückte Aufbau mit einer Kuhmilch unterstützt die klinische Diagnose der schweren Unverträglichkeit.
Zur Gruppe III zählten dreizehn Kinder, die ohne Infusionstherapie behandelt werden konnten. Auch bei ihnen wurde initial mit einer Kuhmilch-Diät begonnen, nach Diagnosestellung aber auf kuhmilchfreie Diät gewechselt.

Zu 2.13 Therapie-Verlauf

Tab. 4

I. Initiale Therapie: parenteral - Diät

Kind	●●●	▲▲	△△
6	x	x	P
7	x	x	P
9	x	x	N/P
10	x		P/N
26	x		P
30	x		L/S

II. Initiale Therapie: Diät - parenteral

Kind	▲▲	△△	●●●	▲▲	△△	●●●	△△	●●●	△△
1	x		x	x		x	P		
3	x		x		P				
8	x		x		P				
13	x		x		N	x	MB-F-G	x	P
14	x		x	x	N/P				
15	x	P	x		P				
19	x		x		P				
21	x	L	x		P/L				
22	x	M/B	x		P	x	P	x	P
24	x	P	x		P				
25	x		x		P				

III. Initiale Therapie: Diät

Kind	▲▲	△△	▲▲	△△
2	x	P		
4	x	L/P		
29	x	P		
5	x	P		
11	x	M/N		
12	x	P/N		
16	x	P/L		
17	x	M	x	N
18	x	P		
20	x	P		
23	x	M/P		
27	x	P		
28	x	P		

B = Brustmilch
L = Lactopriv
M = Multival plus
N = Nutramigen
P = Pregestimil
S = Sojakraft

▲▲ = Kuhmilch-Diät
△△ = kuhmilchfreie Diät
●●● = parenteral

2.14 Laborparameter

Zur stationären Aufnahme kamen neun Kinder mit schwerer metabolischer Acidose. Bei dem Patienten mit zusätzlich einer Pylorusstenose wurde eine hypochlorämische Alkalose festgestellt. Bei dreizehn Säuglingen mußte aufgrund ihrer Anämie eine Blutgabe erfolgen. Eine periphere Eosinophilie wurde nur bei einem Patienten gefunden. Nach Spurenelementen wie Eisen und Zink wurde nicht in jedem Fall geforscht. Es liegen dreizehn Serumeisenwerte vor. Bei drei Kindern mußte eine Zinksubstitution erfolgen. Von den 21 überprüften Gesamteiweißwerten lagen sechs unter 5 g%. Bis auf ein Kind, das einen erniedrigten IgG-Wert aufwies, lagen die Immunglobuline im Rahmen der Norm. Vier Kinder fielen durch stark erhöhte SGOT und SGPT-Werte auf. Von ihnen hatte ein Kind eine Hepatitis unklarer Genese, zwei Kinder hatten eine Schockleber entwikkelt. Beim vierten Kind wurde die Ursache in der Fettgabe bei totaler parenteraler Ernährung gesehen.

Kind Nr.	SBH	mE g/dl	ery x 10⁶	Eos %	Fe ug/dl	EBK total ug/dl	Ges. Eiw. g/dl	Alb. rel.%	Ig mg/dl n	M	G	U/l GLT	GPT	Ges. Bili mg/dl
1	-	8,-	-,8	4	17	198	5,4	65,5	49	68	785	38	66	401	6,-
2	BE-17	8,8	-	-	45	272	6,1	76	6-	5-	715	-	-	-	-
3	-	10,1	3,5	5	-	-	5,8	67	-	-	-	17	25	96	-
4	BE-11	9,0	3,4	-	16	-	5,9	68,4	25	37	477	11	17	415	-
5	BE-5	12,0	5,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	BE-14	9,7	-	-	45	229	5,7	69	82	85	674	-	-	-	-
7	-	-,9	-	-	-	-	6,6	57,5	-	-	-	20	9	-	-
8	-	8,	-,-	-	-	-	4,9	-	-	-	-	-	-	-	-
9	BE-30	9,5	-	-	-	-	4,9	-	-4	4	66	10	9	36	-
10	-	-,-	-	-	14	150	5,-	60	17-	30	50-	8	4	105	-
11	-	12,7	2,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	-	9,7	3,8	1	-	-	6,1	-	51	84	959	-	-	-	-
13	BE-5	10,0	-	1	65	376	6,7	67	-	-	-	69	95	499	8,-
14	BE-15	7,5	-	-	-	-	4,8	-	42	99	655	-	-	-	-
15	-	11,0	3,3	3	32	306	4,6	63	26	82	596	262	175	319	5,3
16	-	6,2	-	3	-	-	5,3	-	38	44	39-	-	-	-	-
17	-	9,6	3,1	4	-	-	-	-	44	34	11,2	-	-	-	-
18	-	12,7	4,2	1	40	-	5,0	-	242	156	187	72	93	63	-
19	-	7,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	25	24	-	-
20	-	13,6	4,2	3	-	-	-	-	-	-	-	15	11	-	-
21	-	6,8	2,3	1	65	233	5,6	-	-	64	1150	-	-	250	-
22	-	12,4	4,4	2	-	-	5,0	56	11	88	532	11	16	-	-
23	BE-14	13,8	4,2	-	-	-	-	-	-	-	-	19	11	292	-
24	BE-10	8,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
25	-	7,1	2,3	-	-	-	-	-	40	55	656	28	22	-	-
26	-	9,7	2,6	-	83	185	5,2	69	52	131	662	10	20	375	-
27	BE-18	13,6	4,0	2	-	-	-	-	-	-	-	29	19	269	-
28	-	9,9	-	2	-	-	6,0	39	-	-	-	16	13	528	-
29	-	19,4	8,2	4	81	-	4,5	50	29	40	475	24	30	244	-
30	-	8,7	3,0	-	35	-	6,2	73	42	73	513	-	-	75	-

2.15 Spezielle Diagnostik

Es wurden bei allen Kindern Stuhluntersuchungen vorgenommen. Dabei fanden sich bei fünf Kindern Candida albicans, bei einem Kind vergrünende Streptokokken und Klebsiellen enterobacter sowie bei einem weiteren Kind Klebsiellen enterobacter und Ascariden. Pseudomonas aeruginosa und E-Coli 078 wurden bei je einem Kind gefunden. Bei drei Kinder wurden Rotaviren befundet. Alle Kinder erhielten eine antibiotische Behandlung.

Der Xylose-Belastungstest wurde nur bei zwölf Kindern durchgeführt. Von diesen Kindern waren neun unter einem Jahr alt, davon befanden sich sechs noch in der sensiblen Phase. Sie zeigten Werte unter 20 mg%. Drei Kinder, die zur Zeit des Belastungstests über ein Jahr alt waren, wiesen Normalwerte auf.

Eine Lactosebelastung wurde bei keinem Kind durchgeführt. Nach Kuhmilchprotein-Antikörpern wurde nicht gesucht. Occultes Blut im Stuhl wurde mittels Hämocult nur bei einem Kind gefunden.

2.16 Familien-Anamnese

Die anamnestischen Angaben bezüglich familiärer Allergien ergaben nur in zwei Fällen Hinweise auf ein möglicherweise vererbtes Geschehen. Bei dem Kind Nr. 4 hatte die Tochter der Cousine mütterlicherseits eine Nahrungseiweißallergie, bei dem Kind Nr. 8, das eine atopische Dermatitis entwickelte, hatte der Vater Milchschorf.
Bei einem weiteren Patienten, der als sechstes Kind einer 40-jährigen Mutter und eines 46-jährigen Vaters geboren wurde, waren zwei Geschwister schon im Alter von zwei bzw. sechs Wochen gestorben.

2.17 Zur Frage der nächtlichen Fütterung ("Nachtflasche")

Unter unseren Kindern befanden sich nur fünf Säuglinge, die im Alter von drei Tagen bis fünf Wochen vollgestillt wurden. Es ist heute retrospektiv nicht mehr zu klären, ob diese Kinder zur Zeit ihrer ersten Lebenswoche in der Geburtsklinik eine Nachtflasche erhielten.

3. Diskussion

In dieser Studie wurde die klinische Symptomatik und der Verlauf von 34 Säuglingen mit Verdacht auf Kuhmilchprotein-Intoleranz, die zwischen 1974 und 1980 im Zentrum der Kinderheilkunde beobachtet wurden, retrospektiv analysiert. Bei 30 Kindern bestätigte sich der Verdacht. Dieser Verdacht basierte auf:

1. der frühen Exposition mit Kuhmilch vor Ingestion von glutenhaltigen Nahrungsmitteln,
2. dem Nachweis eines ausgeprägten Umbaus der Dünndarm-Schleimhaut sowie
3. dem Ansprechen auf eine kuhmilchfreie Diät.

Nahezu alle Patienten zeigten Symptome eines Malabsorptions-Syndroms und waren erheblich in ihren Vitalfunktionen bedroht.

Schon HAMBURGER (1901) und SCHLOSSMANN (1905) sahen im artfremden Eiweiß der Kuhmilch eine mögliche Ursache für gastrointestinale Beschwerden junger Säuglinge. Detaillierte Studien zu diesem Krankheitsbild setzten jedoch viel später ein. Dabei gehen die Angaben über die Häufigkeit der Kuhmilch-Unverträglichkeit weit auseinander. Sie variieren von 0,3 % pro Lebendgeburt (COLLINS-WILLIAMS, 1956), 1 % der kuhmilch-gefütterten Säuglinge (BACHMAN/DEES, 1957) bis zu 7,5 % der Bevölkerung (CLEIN 1954, GERRARD MC KENZIE, 1973). In Mitteleuropa wird die Diagnose dieser ernsten gastrointestinalen Störung mit 0,3 - 0,7 % seltener gestellt (BENDER/POSSELT, 1979, STERN, 1981). Diese unterschiedlichen Inzidenzangaben finden sicher eine Erklärung im Fehlen einheitlicher Kriterien, wie sie z.B. für die Coeliakie seit mehr als zehn Jahren

international akzeptiert sind (EASTHAM, 1977,STERN, 1981, BENDER/ POSSELT 1979, MEEUWISSE, 1970).Die Diagnose der Kuhmilchprotein-Intoleranz wird auch bei Expositionsversuchen nach dem klinischen Erscheinungsbild gestellt. Eindeutige Laborparameter zur Diagnosestellung fehlen.

Bei der Diagnosestellung durch Kuhmilchexposition werden klassisch die Goldman-Kriterien zugrunde gelegt:

1. Symptome verschwinden nach kuhmilchfreier Diät.
2. innerhalb von 48 Stunden nach Belastung mit Kuhmilch treten Symptome auf.
3. Drei solcher Belastungsversuche sind positiv und jeweils in ihrem Ablauf ähnlich.
4. Die Reaktionen verschwinden jeweils nach Abbruch der Belastung.

Diese Kriterien sind für klinische Belange zu starr und in der Patientenbetreuung nicht anwendbar. Viele Eltern verweigern die erforderlichen Mehrfach-Expositionen. Auch widerstrebt es zahlreichen pädiatrischen Gastroenterologen, allein wegen einer exakten wissenschaftlich basierten Diagnose ein Kind zu gefährden. (IYNGKARAN/ROBINSON , 1978, STERN, 1981, EASTHAM,1977) Darüber hinaus sind aus Belastungsstudien deutlich längere Latenszzeiten als 48 Stunden bis zur klinischen Symptomatik bekannt. (KUITUNEN/RAPOLA, 1973). Eine längere Belastungszeit wäre somit zu fordern. Die strikte Anwendung der Goldman-Kriterien wurde daher allgemein verlassen.

Das Vorhandensein zusätzlicher allergischer Erkrankungen bei Patient oder Familie stützt nicht die Diagnose der Kuhmilchprotein-Intoleranz im Einzelfall. Einige Autoren berichten über gehäufte Kuhmilchsensibilität

bei atopischen Kindern aus Familien mit allergischen Erkrankungen. (GERRARD/HEINER, 1963, GERRARD/MC KENZIE, 1973, ROY, 1975, BACHMANN & DEES, 1957). Wir können diese Aussagen bei unserem Krankengut von 30 Patienten nicht bestätigen. Nur bei zwei Patienten bestand eine positive Familienanamnese. Wir haben aus den erwähnten Gründen von systematischen Expositionsversuchen Abstand genommen. Aufgrund eines zurückhaltenden Vorgehens im Versuchen einer diagnostischen Objektivierung der Kuhmilchproteinintoleranz wurden sieben Kinder in der Klinik oder zuhause beabsichtigt oder versehentlich in der intoleranten Phase provoziert. Die Patienten reagierten alle sehr heftig entweder sofort oder innerhalb von Stunden. Unsere Kinder waren bei der letzten positiven Provokation zwischen vier und 15 Monate, bei der letzten negativen zwischen sieben und 17 (Kind Nr. 7: 23 Monate) Monate alt. Eine exakte Bestimmung des Alters bei Schwinden der Kuhmilch-Unverträglichkeit war uns daher nicht möglich. Die Sensibilisierung hatte bei 90 % unserer Kinder in den ersten drei Lebenswochen, bei 10 % im Alter von 6 bis 11 Wochen begonnen. Aus diesen Zeitmarken ist zu folgern, daß sich die Toleranz gegenüber Kuhmilch nach frühestens 25 Wochen bis spätestens 15 Monaten (bzw. 19 Monaten) entwickelte. KUITUNEN (1975) beobachtete eine Intoleranzdauer bei seinen 54 untersuchten Kindern zwischen 31 Wochen und 14 Monaten, FÄLLSTRÖM (1965) beschrieb eine Intoleranzdauer von 7 - 10 und VISAKORPI (1967) von 7 - 13 Monaten.

Zu der häufig diskutierten Frage, ob bei gestillten bzw. Kuhmilchernährten Kindern im Hinblick auf die apparente Dauer und den Schweregrad der Erkrankung ein Unterschied besteht, können wir keine Aussage machen. Lediglich ein Kind (Kd. Nr. 1) war über einen längeren Zeit-

raum (sechs Wochen) gestillt worden. Hierauf erfolgte bis zum Ausbruch der Erkrankung über fünf Wochen die Fütterung durch Kuhmilch. Das Kind kam im schwer exikkierten Zustand zur Aufnahme und bedurfte einer viereinhalb Monate dauernden stationären Behandlung. Bei weiteren fünf Kindern verlief der stationäre Aufenthalt trotz Stillzeit von nur drei Tagen bis zu einer Woche signifikant kürzer. Zum Zeitpunkt der Aufnahme waren 90 % (n=27) aller Säuglinge jünger als drei Wochen alt.Bei drei Kindern trat die Kuhmilchprotein-Intoleranz zwischen sechs und elf Wochen auf. Das Kind mit der längsten Stillperiode gehört in diese Patientengruppe. Zwei Patienten erhielten jeweils sechseinhalb bzw. acht Wochen Kuhmilch, ein Kind wurde sechs Wochen teilgestillt. Bei ihnen manifestierte sich klinisch die Kuhmilchprotein-Intoleranz erst nach Ablauf dieser Zeit. Von 34 Verdachtsfällen ließen die Biopsiebefunde und Diäterfolge mit kuhmilchhaltiger aber gliadinfreier Kost eine Diagnose auf Kuhmilch-Unverträglichkeit bei vier Kindern nicht zu. Ein Kind, das mit einem schweren Malabsorptionssyndrom, mit einer Salmonellose und dem Verdacht eines Immundefekts zu uns eingewiesen wurde, stellen wir wegen der Besonderheit seines klinischen Verlaufs in der Kasuistik vor. Es zählt nicht zu den 30 Kindern mit bestätigter Kuhmilch-Unverträglichkeit.

Der Verdacht auf eine Coeliakie bei einem weiteren Kind ließ sich aus der unzureichenden Verlaufsbeobachtung nicht mit Sicherheit bestätigen. Unter unseren 30 Kindern mit bestätigter Kuhmilchprotein-Intoleranz befindet sich kein Kind, dessen Intoleranz gegen Kuhmilch eine transitorische oder gar permanente Glutenintoleranz ausgelöst hätte (FÄLLSTRÖM, 1965, VISAKORPI u. IMMONEN, 1967, KUITUNEN, 1965). GRYBOSKI (1968) glaubt sogar, daß seine Erfahrungen mit einem Patienten (unter 8 Patien-

ten mit Kuhmilchprotein-Intoleranz) die Hypothese unterstützen könnten, daß eine KMPI eine Coeliakie zu induzieren vermag. Bei fünf Coeliakiepatienten unter 54 Kindern mit Kuhmilchprotein-Intoleranz vermutet KUITUNEN (1975) das initiale Vorliegen einer Coeliakie, deren Verlauf durch eine zusätzliche Kuhmilch-Sensibilisierung erschwert wurde.
Über Intoleranzen gegenüber anderen Nahrungsproteinen wie z.B. Sojaproteine berichteten u.a. die Autoren AMENT, 1972 und WHITINGTON, 1977.
Durchfälle, Erbrechen, Bauchschmerzen und Gedeihstörungen sind bei unseren Kindern die Leitsymptome der Kuhmilchprotein-Intoleranz. Gastrointestinale Blutungen konnten lediglich in einem Fall durch Nachweis occulten Blutes (Hämocult Test) beobachtet werden. GERRARD/HEINER (1963) beobachteten hingegen bei sechs von 16 Kindern intermittierend hellrotes Blut im Stuhl. Sie betrachteten Darmblutungen als häufiges Vorkommen bei gastrointestinaler Allergie. (Tab. 3)
Fakultativ wurden einige extraintestinale Symptome wie rezidivierende Rhinitis, Bronchitis, Harnwegsinfekte, Otitis media und Hauterscheinungen bei den Patienten beobachtet. Sie stehen wahrscheinlich nicht im Zusammenhang mit der Grunderkrankung.
Stuhlproben zur Untersuchung auf pathogene Keime wurden bei allen Säuglingen entnommen. Die bei fünf Kindern aufgetretene Candidiasis ist kausal vermutlich der vorangegangenen antibiotischen Behandlung zuzuordnen. Bei drei Kindern fanden sich Rotaviren, vergrünende Streptokokken, Klebsiellen enterobacter und Ascariden; Pseudomonas aeruginosa und E-Coli 078 bei jeweils einem Säugling. Der pathogenen Bedeutung im Hinblick auf die Auslösung der Kuhmilchprotein-Intoleranz wurde nicht nachgegangen.

Die Laborparameter unserer Kinder ähnelten denen, wie sie auch bei anderen Malabsorptions-Erkrankungen auftreten und trugen nicht zur exakten Diagnose einer Kuhmilchprotein-Intoleranz bei. Unter 30 Kindern befanden sich 19, die mit ihrem Hämoglobin unter 10 g% lagen. Von ihnen erhielten 13 Kinder eine Bluttransfusion. Eine periphere Eosinophilie lag nur in einem Fall vor. KUITUNEN (1975) hingegen berichtet, daß unter seinen 54 Patienten bei 17 Kindern (=33 %) eine Eosinophilie aufgetreten sei.

WALDMANN (1967) beschreibt sechs zum Teil ältere Patienten, bei denen eine extreme Hypoalbuminämie, Hypogammaglobulinämie und periphere Eosinophilie auftraten. Hauptsymptome waren starke Ödeme. Das Weglassen von Kuhmilch führte zur sofortigen Besserung. Bei diesen Patienten handelte es sich nicht um das typische Bild der KMPI des frühen Säuglingsalters. Auch ROY (1975) berichtet über Proteinverluste und periphere Ödeme bei Kindern mit "allergischer Gastroenteropathie" nach Kuhmilchingestion. Wir haben ähnliche Symptome bei den hier beschriebenen Säuglingen nicht beobachtet. Von 21 überprüften Gesamteiweißwerten lagen nur sechs unter 5 g%. Es wurden bei 18 Kindern die Immunglobuline IgA, IgM und IgG bestimmt. Nach erhöhten IgE-Antikörpern wurde in keinem Fall geforscht. Im allgemeinen wäre der Nachweis von IgE-Antikörpern wichtig zur Diagnosestellung einer Kuhmilch-Unverträglichkeit (BÜRGIN-WOLFF, 1980). Doch habe ihre Studie klar gezeigt, daß IgE-Antikörper nicht pathognomonisch für eine Kuhmilchprotein-Intoleranz seien. Hohe IgE- Werte lenkten zwar den Verdacht auf eine Kuhmilch-Unverträglichkeit, aber niedrige Werte würden sie nicht ausschließen. KILBY/WALKER (1975) bestätigten die Beobachtungen von SHINER/BALLARD (1975), daß eine lokale Reaktion im Dünndarm nach Kuhmilchprovokation erfolgt. Dies

zeigte sich im Ansteigen der IgE-Plasmazellen in der Lamina propria des Dünndarms und an der Degranulation der Mastzellen.

FREIER/BERGER (1973) betrachteten die Beseitigung der Symptome bei ihren vier Patienten mit der Gabe von Dinatriumchromoglycikum als den besten Beweis, daß Milchproteine Hypersensibilität verursachen, daß also allergische Reaktionen des anaphylaktischen Soforttyps (Typ I) eine Rolle spielen. Auch WHITINGTON (1977) sieht die Therapie mit Dinatriumchromoglycikum als erfolgsversprechend.

Widersprüchliche Meinungen existieren auf dem Gebiet der Antikörperbestimmung und ihrer Deutung. MATTHEWS(1970) z.B. vermutete in der Komplement-Aktivierung nach Milchprovokation einen wertvollen diagnostischen Beweis und diskutierte eine mögliche Reaktion vom Arthus-Typ (Typ III) an der Darmwand; präzipitierende Antikörper gegen Kuhmilch hat er nicht nachweisen können.

SAVILAHTI (1973) hingegen fand bei seinen acht Patienten keinen Beweis für eine Komplement-Aktivierung. Er maß Koproantikörper und stellte fest, daß die IgA- und IgM-Exkretion sofort nach Provokation anstieg, noch bevor eine klinische Reaktion sichtbar wurde. Er sah eine Erhöhung der hämagglutinierenden Antikörper gegen Kuhmilch ebenso wie SAPERSTEIN (1963) nicht als pathognomonisch für eine Kuhmilch-Unverträglichkeit, da auch bei gesunden Kindern hohe Titer gefunden wurden.

Antikörper gegen Kuhmilch wurden von PETERSON (1963) bei zwei Drittel von 288 untersuchten gesunden Personen, meist Kindern, gefunden. Präzipitierende und hämaglutinierende Antikörper waren bei chronisch kranken Kindern höher als bei normalen oder akut kranken Kindern. Er sieht ähnlich wie LIPPARD/SCHLOSS (1936) in den zirkulierenden Anti-

körpern ein physiologisches Ereignis.

In unserer retrospektiven Studie wurde in keinem Fall nach Kuhmilch-Antikörpern geforscht. Es wurden lediglich Blut-Xylosetests bei fünfzehn unserer Kinder durchgeführt, zum Teil wenige Wochen nach stationärer Aufnahme, zum Teil erst zum Zeitpunkt der Provokation. Davon lagen elf unter der Norm bzw. an der unteren Norm. Es lassen sich darüber keine vergleichenden Aussagen machen.

Da die Kuhmilchprotein-Intoleranz mit zu den wichtigsten Ursachen des Lactasemangels zählt (LIU, 1967, LISKER, 1978) fordern verschiedene Autoren so z.B. STERN (1981) eine Lactosebelastung sechs bis acht Wochen nach Remission zwecks Ausschluß einer sekundären Lactoseintoleranz durch Disaccharidasenmangel, wie sie nach einer enteritischen Malabsorption auftreten kann. Wir haben eine solche Belastung bei unseren Kindern nicht durchgeführt.

Die Differentialdiagnose der Kuhmilchprotein-Unverträglichkeit haben wir von einer Dünndarm-Saugbiopsie abhängig gemacht. Es zeigte sich bei 15 Kindern eine subtotal atrophe Mukosa, bei weiteren 15 Kindern eine partiell atrophe Mukosa. Zwei Kinder wurden zum Zeitpunkt der Provokation erneut biopsiert. Sie wiesen eine normale Mukosa auf. Beim Bestimmen der Disaccharidasen waren erwartungsgemäß bei fast allen Kindern die Lactase und Sucrase pathologisch erniedrigt. Die gefundenen Normalwerte bei zwei Patienten mit Zottenatrophie lassen an einen Laborfehler denken. Eine routinemäßige Anwendung einer Dünndarmbiopsie in der Diagnose einer Kuhmilchprotein-Intoleranz läßt STERN nicht zu. Zwar stünde mit Sicherheit fest, daß eine der häufigsten Ursachen einer partiellen oder subtotalen Zottenatrophie im frühen Säuglingsalter (unter drei Monaten) die KMPI sei, doch glaubt er, daß eine Dünndarmbiopsie erst durch Zu-

ordnung des jeweiligen Mukosabefundes zur Expositionsanamnese diagnostisch aussagekräftig sei. Dabei bleibe zu beachten, daß der Grad der Enteropathie nicht mit dem der klinischen Unverträglichkeit korreliert. Um diagnostischen Widersprüchen zu begegnen, schlägt er ein abgestuftes Vorgehen je nach Schwere der Verlaufsform vor, das damit letztlich auf klinischen Kriterien beruht. Nur bei einem chronisch schweren Verlauf hält er die initiale Biopsie für unabdingbar. Hier befürwortet er eine zweite Biopsie, wenn die Lactosebelastung normal, die Kuhmilchbelastung aber pathologisch ausfällt. Das von WALKER/SMITH (1975) vorgeschlagene Vorgehen einer dreimaligen Biopsie erscheint ihm für die Fälle leichter KMPI zu aufwendig und belastend.

Zu widersprüchlichen Ergebnissen kamen einige Autoren, als sie zwischen Grad der Enteropathie und Grad der klinischen Unverträglichkeit keine Korrelationen fanden. (IYNGKARAN/ROBINSON, 1978, SUMITHRAN/IYNGKARAN 1977, REIN/SHMERLING, 1978, VITORIA, 1978) So glaubt SUMITHRAN, daß 75 % (n = 30) seiner Patienten mit Kuhmilchprotein-Intoleranz allein durch die klinische Symptomatik hätten diagnostiziert und der Rest bis zum Eintritt von Symptomen mit Kuhmilch gefüttert werden können. IYNGKARAN sieht keine Gefahr, Kinder mit bioptisch festgestellten Schleimhautveränderungen, aber ohne klinische Symptome, weiter mit Kuhmilch zu füttern. Diese Haltung hält VITORIA aufgrund seiner Studie an 19 Kindern für potentiell gefährlich. Er fand bei vier Kindern, die Mukosaschäden ohne klinische Symptome aufwiesen und deshalb, wie IYNGKARAN vorschlug, weiter mit Kuhmilch gefüttert wurden, bei einer wiederholten Biopsie eine deutliche Verschlechterung oder ein Persistieren des Mukosaschadens. Unter 27 nach Provokation biopsierten Kindern fanden FONTAINE und NAVARRO (1975) nur ein Kind mit völlig normaler Mukosa; ein Kind wies eine subtotale Zottenatrophie auf, die sich erst sechs Monate nach

Wiedereinführen der kuhmilchfreien Diät besserte. Die restlichen Kinder zeigten leichte histologische Läsionen bzw. partielle Zottenatrophie. Alle Kinder waren klinisch symptomfrei.

Von unseren 30 Kindern mußten 17 wegen ihres lebensbedrohenden Zustandes zeitweise total parenteral mittels zentralen Venenkatheters ernährt werden. Die wichtige Bedeutung einer totalen parenteralen Ernährung für das Überleben wie auch der damit verbundenen Gefahren der Infektion, Thrombose und Mangelzuständen ist u.a. von den Autoren HYMAN (1971) und STERN (1981) beschrieben worden. Bei einem Patienten trat eine Sepsis auf, die jedoch beherrschbar war.Unter kuhmilchfreier Diät zeigte sich aber bei allen dreißig Kindern ein Verschwinden der Symptome und ein allmähliches Gedeihen.

4. Zusammenfassung

In der vorgelegten Arbeit wurden die klinischen Symptome und der Verlauf von 34 Säuglingen mit Verdacht auf Kuhmilchprotein-Intoleranz, die zwischen 1974 und 1980 am Zentrum der Kinderheilkunde der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt/M, beobachtet wurden, retrospektiv analysiert.

Bei 30 Kindern bestätigte sich der Verdacht auf eine Kuhmilchprotein-Intoleranz nach folgenden Kriterien:

1. Frühe Exposition mit Kuhmilch vor Ingestion von glutenhaltigen Nahrungsmitteln
2. Nachweis eines ausgeprägten Umbaus der Dünndarm-Schleimhaut
3. Das Ansprechen auf eine kuhmilchfreie Diät

Der Symptomenbeginn lag bei 27 Säuglingen bis zu drei Wochen nach Kuhmilch-Exposition, bei drei Kindern bei 5, 6 1/2 und 8 Wochen nach Kuhmilchgabe. Ein Kind entwickelte Symptome schon kurz nach der Geburt. Die Diagnose wurde bei einem Teil der Kinder erst spät gestellt. Dünndarm-Biopsien zeigten meist eine partiell atrophe Mukosa. Die untersuchten Disaccharidasen lagen mit ihren Werten weit unter der Norm. Eine allergenfreie Diät wurde bei 11 Kindern sofort nach erfolgter Dünndarm-Biopsie gegeben. Zehn Kinder erhielten diese Kost wegen der Schwere des Krankheitsbildes schon vor der Biopsie, bei neun Kindern wurde die Diät nicht prompt eingesetzt. Eine klinische Reexposition erfolgte bei 20 Kindern, fünf Kinder wurden im häuslichen Milieu mit Kuhmilch provoziert. Bei insgesamt sieben Kindern zeigte sich nach der Exposition mit Kuhmilch eine deutliche Symptomatik, die mit Erbrechen, Durchfällen und schockähnlichem Zustand einherging. Die Schwere des

Krankheitsverlaufs setzte eine Intensivbehandlung bei allen Kindern voraus, die immer erfolgreich verlief. Von den 30 Patienten ist kein Kind verstorben.

5. Exemplarische Kasuistiken: 2 Fallbeschreibungen

Kind Nr. 7: K., Kerstin, geb. 19.3.1976

Es handelt sich um das erste durch Sectio Caesarea geborene Kind deutscher Eltern, das ein Geburtsgewicht von 3.950 g und einen Apgar von 10 aufwies. Die wegen häufigen Erbrechens zuhause durchgeführte Nahrungsumstellung führte nur zu einer vorübergehenden Besserung. Im Alter von dreieinhalb Wochen begann das Kind erneut zu erbrechen. Es setzte bald darauf grünliche Stühle ab. Im Alter von sechs Wochen kam es zur stationären Aufnahme. Es wurde eine Methämoglobinämie mit einem Methämoglobin-Anteil von 17 g% festgestellt, deren Kausalität noch unklar war. Das Kind wurde vier Tage später von unserer Klinik übernommen.

Bei der Aufnahme fanden wir einen weiblichen Säugling im stark reduzierten Ernährungs- und Allgemeinzustand, mit bläulich-zyanotischem Hautkolorit. Das Kind war zentralisiert mit kalten Extremitäten, zeigte einen seltenen Lidschlag, war exsikkiert und haloniert mit stehenden Hautfalten. Der Muskeltonus war stark herabgesetzt, die Herzaktion tachykard, die Pulse waren "schwach und fliegend". Man hörte ein rauhes 1 - 2/6 systolisches Nebengeräusch. Die Bauchdecken waren gespannt, das Abdomen gebläht. Es bestand eine Acidose bei einem PO_2 von 53 mm Hg, PCO_2 von 34,5 mm Hg, pH von 7,38 und BE von -4,2. Das Blutbild ergab 12 g% Hämoglobin bei 4 Mio. Erythrozyten und 15.000 Leukozyten. Der Methämoglobinanteil betrug bei der Aufnahme 15,4 g%, nach drei Tagen sogar 24,4 g%. Die Hb-Elektrophorese ergab eine altersphysiologische Verteilung zwischen Hb-A_1 und Hb-F. Es bestand auch keine Vermehrung von Hb-A_2.

Das gleiche Verteilungsmuster wurde auch in der Elektrophorese nach Überführung in die Met-Hb-Form gesehen. Somit ergab sich kein Anhalt für eine molekulare Hämoglobin-Anomalie.

Wir bestimmten die Hb-Enzyme und fanden einen NADH-Reduktase (Diaphorase-1)-Mangel. Unsere therapeutischen Maßnahmen begannen wir mit Bluttransfusionen und der Gabe des Redox-Farbstoffes Thionin 2 x 2 ml pro Tag. Nachdem der Met-Hb-Gehalt auf Normalwerte gesenkt werden konnte, gaben wir als Dauerprophylaxe Vitamin C 3x200 mg i.v. initial, das wir dann auf 3 x 50 mg oral reduzieren konnten.

Die Stuhlsituation verbesserte sich sofort nach einigen vergeblichen diätetischen Maßnahmen nach Einführen einer kuhmilchfreien Diät. Wir mußten das Kind jedoch zusätzlich vier Wochen parenteral ernähren, da es ausreichende orale Kost nicht verwerten konnte und sofort wieder Durchfälle zeigte. Eine Dünndarmbiopsie führten wir erst durch, nachdem sich das Kind in einem besseren Zustand befand. Sie ergab totale Zottenatrophie und Kolonisierung des Dünndarms.

Wir konnten das Kind mit der Maßgabe einer weiteren Diäteinhaltung nach einem Kliniksaufenthalt von 88 Tagen in einem guten und stabilen Ernährungs- und Allgemeinzustand entlassen. Ein erster Provokationsversuch, den wir bei dem Mädchen, das im Alter von 15 Monaten eine völlig intakte Schleimhaut aufwies, durchführten, rief bei dem Kind nach drei Stunden schwallartiges Erbrechen mit dünnen wässrigen Stühlen und kollapsähnlichem Zustand hervor.

Den zweiten Versuch unternahmen wir bei dem Kind im Alter von 23 Monaten. Es traten dann keine weiteren Schwierigkeiten mehr auf.

K., Tuncay, geb. 18.4.1979

Hier handelt es sich um ein Kind, dessen Krankheitsverlauf nicht unter dem Bild einer Kuhmilchprotein-Unverträglichkeit einzuordnen ist. Doch der vorübergehenden Verdachtsdiagnose einer Kuhmilchprotein-Intoleranz und der Schwere des Verlaufs wegen wird das Kind vorgestellt.
Es handelt sich um das fünfte Kind einer türkischen Familie, das wegen Hyperbilirubinämie und wegen im Alter von sechs Wochen auftretenden rezidivierenden Enteritiden verschiedene Male stationär behandelt werden mußte. Zu uns kam das Kind im Alter von drei Monaten unter der Verdachtsdiagnose einer Salmonellenenteritis, eines Malabsorptions- und Immunmangelsyndroms. Bei der Aufnahme fanden wir einen dystrophen (3. P.) männlichen Säugling in mäßig beeinträchtigtem Allgemeinzustand, mit ausgeprägtem Mundsoor, feuchtem Husten und außer fortgeleiteten Bronchialgeräuschen auskultatorisch keine Auffälligkeiten. Die Leber war 3 cm unter dem Rippenbogen, ihre Konsistenz leicht vermehrt, scharfrandig. Das Abdomen war ausladend, die Darmgeräusche waren unauffällig.
Eine nach vier Wochen durchgeführte Dünndarm-Saugbiopsie zeigte im Stereomikroskop eine partielle Zottenatrophie. Der Befund sprach bei nicht vorhandener Gliadinbelastung bei Beginn der Symptome für eine Kuhmilchprotein-Intoleranz. Es ist bekannt, daß eine Salmonellose kein derartiges Bild verursachen kann. Daraufhin haben wir sofort auf kuhmilchfreie Nahrung (Pregestimil) umgestellt. Die Stühle blieben von wechselnder Beschaffenheit. In regelmäßigen Abständen substituierten wir die Immunglobuline in Form von Gammaglobulin-Gabe. Bei wiederholten Stuhlkulturen fand sich immer wieder Wachstum von Salmonella typhimurium "Breslau". Weiterhin traten mehrfach Bronchopneumonien auf, die jeweils

antibiotisch behandelt wurden. Wir haben uns daraufhin für eine Dauerprophylaxe mit Bactrim entschlossen. Die zwei Monate später durchgeführte nochmalige Dünndarmbiopsie zeigte noch immer das Bild einer partiellen Zottenatrophie. Histologisch wurden keine Plasmazellen mehr gefunden. Da unsere diätetischen Maßnahmen zu keinem Erfolg führten, haben wir uns zu einer totalen parenteralen Ernährung entschlossen, die kurzfristig eine deutliche Besserung des Befindens brachte.Zwei Wochen nach Beginn dieser Behandlung traten plötzlich septische Temperaturen auf, die auf eine antibiotische Therapie nicht ansprachen. Mehrere Blutkulturen ergaben Wachstum von Candida albicans. Das Kind verstarb unter den Zeichen einer Verbrauchskoagulopathie und Niereninsuffizienz. Die Tatsache, daß hier eine Candidiasis vorlag, daß die Dünndarmschleimhaut sich auch nicht unter der Diät verbesserte und keine Plasmazellen mehr vorgefunden wurden und daß die Zahl der T-Lymphozyten stark erniedrigt war (5 %), schließt eine Kuhmilchprotein-Intoleranz aus und läßt an eine protrahierte Diarrhoe denken, deren Ursache in der Schwere des kombinierten Immundefekts lag.

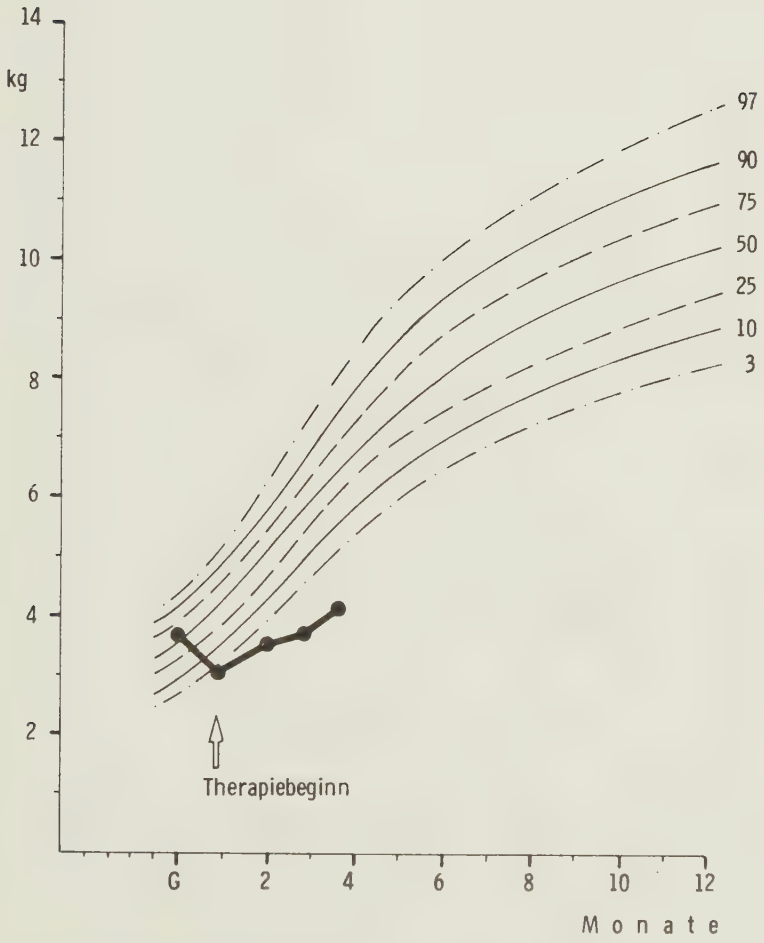


Abb. 8: Gewichtssturz bei Kind Nr. 16

Stefan J., geb. 15.8.1978

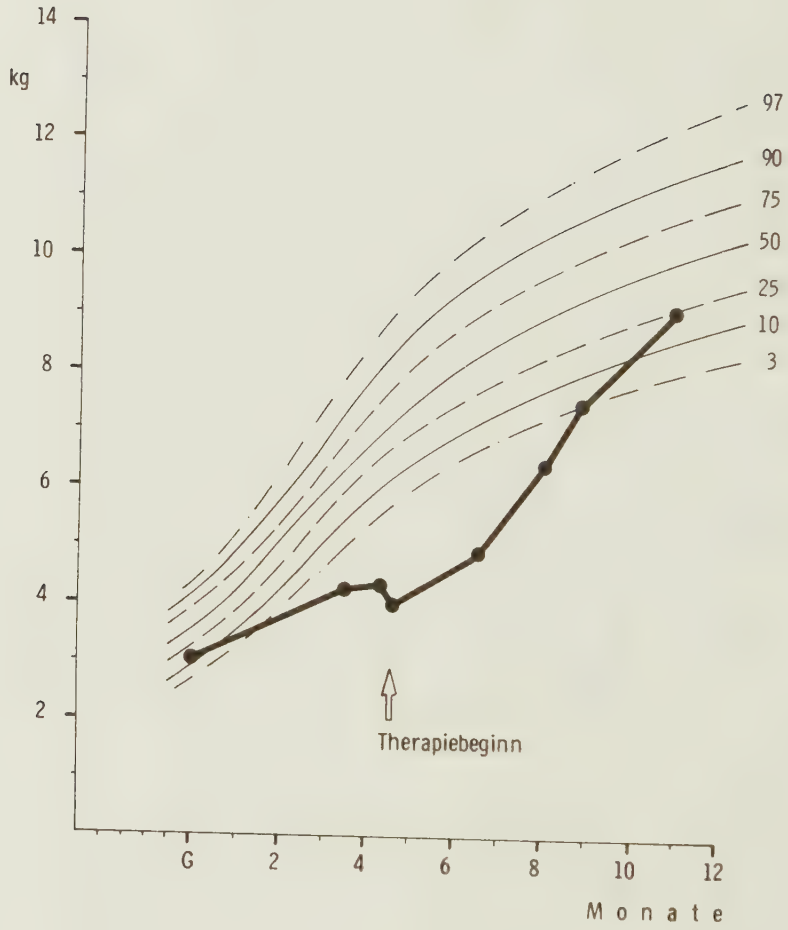


Abb. 9: Gewichtssturz bei Kind Nr. 18

Marc R., geb. 11.10.78

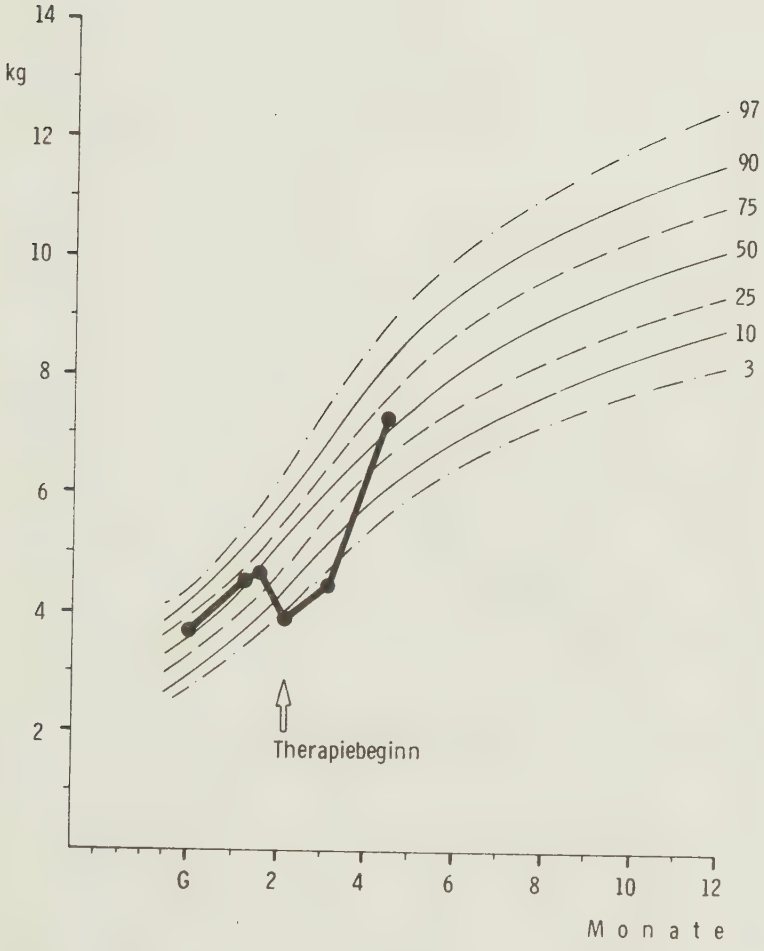


Abb. 10: Gewichtssturz bei Kind Nr. 27

Daniel E., geb. 4.6.79

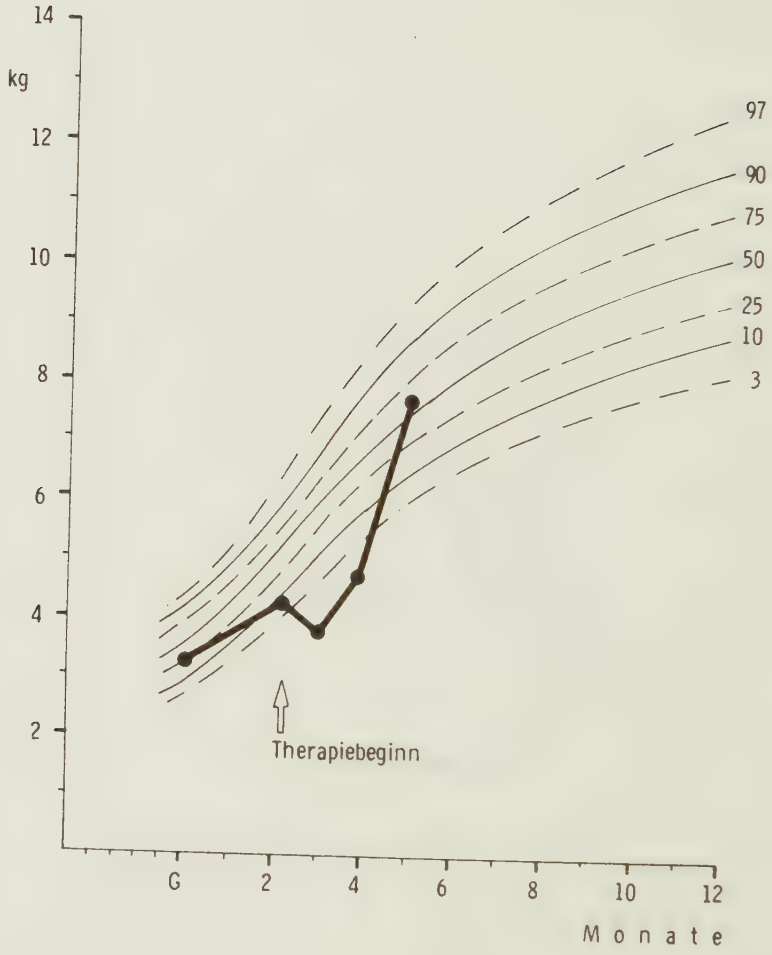


Abb. 11: Gewichtssturz bei Kind Nr. 28

Jennifer V., geb. 4.5.80

6. L i t e r a t u r

1. Ament, Marvin E., Cyrus E. Rubin (1972)
Soy protein - another cause of the flat intestinal lesion
Gastroenterology 62, No. 2, S. 227-234

2. Bachman, Kay D., Susan C. Dees (1957)
Milk Allergy: II. Observations on Incidence and Symptoms
of Allergy to Milk in Allergic Infants
PEDIATRICS 20, S. 400-407

3. Bender, S.W., H.G. Posselt, St. Strobel, B. Stöver, P. Röttger (1979)
Gastroenterologie der Neonatal- und frühen Säuglingsperiode
Päd. Praxis, Bd. 21, S. 252-257

4. Bürgin-Wolff A., E. Signer, H.M. Friess, R. Berger, A. Birbaumer
and M. Just (1980)
The Diagnostic Significance of Antibodies to Various Cow's Milk
Proteins (Fluorescent Immunosorbent Test)
Eur. J. Pediatr. 133, S.17-24

5. Clein, Norman W. (1954)
Cow's Milk Allergy in Infants
Pediatr. Clin. North Am. 4, S. 949-962

6. Collins-Williams, C. (1956)
THE INCIDENCE OF MILK ALLERGY IN PEDIATRIC PRACTICE
Journal of Pediatrics, St. Louis 48, S. 39-47

7. Eastham, Edmund J., W.A. Walker (1977)
Effect of Cow's Milk on the Gastrointestinal Tract:
A Persistent Dilemma for the Pediatrician
Pediatrics Vol. 60 No 4,Oct. 1977, 477-480

8. Fällström, S.P., J. Winberg, H.J. Andersen (1965)
Cow's Milk Induced Malabsorption as a Precursor of Gluten Intolerance
Acta Paediatrica Scand. 54, S. 101-115

9. Fontaine, J.L., J. Navarro (1975)
Small intestinal biopsy in cow's milk protein allergy in infancy
Arch. Dis. Child. 50, S. 357-362

10. Freier, S., H. Berger (1973)
Disodium Cromoglycate in Gastrointestinal Protein Intolerance
THE LANCET, April 28, 1973, S. 913-915

11. Gerrard, J.W., D.C. Heiner, E.J. Ives et al (1963)
Milk Allergy: Recognition Natural History Management
Clinical Pediatrics 2, No. 11, S. 634-641

12. Gerrard, J.W., J.W.A. Mac Kenzie, N. Goluboff et al. (1973)
Cow's milk allergy: Prevalence and manifestations in an unselected series of newborns
Acta Paediatr. Scand., Suppl. 234, 3-20

13. Goldman, A.S., D.W. Anderson Jr., W.A. Sellers, S. Saperstein et al (1963)
Milk Allergy: I. Oral Challenge with Milk and Isolated Milk Proteins in Allergic Children
Pediatrics, Sept. 1963, 425-443

14. Gryboski, Joyce D., Julian Katz et al (1968)
Glutenintolerance following cow's milk sensitivity:
Two cases with coproantibodies to milk and wheat proteins
Annals of Allergy 26: 33-39

15. Hamburger, F. (1901)
Biologisches über die Eiweisskörper der Kuhmilch und über Säuglingsernährung
Wiener Klin. Wochenschr. Nr. 49, 1202-1206

16. Hyman, C.J., J. Reiter, J. Rodnan et al (1971)
Parenteral and-oral alimentation in the treatment of the nonspecific protracted diarrheal syndrome of infancy
The Journal of PEDIATRICS 17, Jan. 1971, 17-29

17. Iyngkaran, N., M.J. Robinson, E. Sumithran et al (1978)
Cow's milk protein-sensitive enteropathy
An important factor in prolonging diarrhoea of acute infective enteritis in early infancy
Arch. Dis. Childh. 53, 150-153

18. Kilby, A., J.A. Walker-Smith, C.B.S. Wood (1975)
Small intestinal mucosa in cow's milk allergy
THE LANCET, March 1, 531

19. Kuitunen, P., J.K. Visakorpi, E. Savilahti et al (1975)
Malabsorption syndrome with cow's milk intolerance.
Clinical findings and course in 54 cases
Arch.Dis. Childh. 50, 351-356

20. Kuitunen, P., J. Rapola, E. Savilahti, J.K. Visakorpi (1973)
Response of the jejunal mucosa to cow's milk in the malabsorption syndrome with cow's intolerance
Acta Paediat. Scand. 62, 585-595

21. Lippard, V.W., O.M. Schloss, P.A. Johnson (1936)
Immune reactions induced in infants by intestinal absorption of incompletely digested cow's milk protein
American Journ. of Diseases of Children 51, 562-574

22. Lisker, R., L. Aguilar (1978)
Double blind study of milk lactose intolerance
Gastroenterology, Vol. 74, No. 6, 1283-1285

23. Liu, H.-Y., M.U. Tsao, B. Moore et al (1967)
Bovine milk protein-induced intestinal malabsorption of lactose and fat in infants
Gastroenterology, Vol. 54, No. 1, 27-34

24. Matthews, T.S., J.F. Soothill (1970)
Complement activation after milk feeding in children with cow's milk allergy
THE LANCET, Oct. 31, 893-895

25. Meeuwisse, G.W. (1970)
Diagnostic Criteria in Coeliac Disease (Round Table Discussion, European Society of Pediatric Gastroenterology)
Acta paed. scand., 59, 461-463

26. Peterson, R.D.A., R.A. Good (1963)
Antibodies to cow's milk proteins - their presence and significance
Pediatrics 31, 209-221

27. Rein, D., D.H. Shmerling (1979)
Der Einfluss vorangegangenen Stillens und der Frühdiagnose auf den Krankheitsverlauf bei Kuhmilchprotein-Intoleranz
Helv. Pediat. Acta 34, 29-40

28. Roy, C.C., A. Silverman, F.J. Cozzetto (1975)
Pediatric clinical gastroenterology: Milk allergy
The C.V. Mosby Company, Saint Louis, 267-269

29. Savilahti, E. (1973)
Immunochemical study of the malabsorption syndrome with cow's milk intolerance
Gut 14, 491-501

30. Saperstein, S., D.W. Anderson Jr., A.S. Goldman et al (1963)
MILK ALLERGY: III. Immunological Studies with Sera from Allergic and Normal Children
Pediatrics 31, 580-587

31. Shiner, M., J. Ballard, M.E. Smith (1975)
The small-intestinal mucosa in cow's milk allergy
THE LANCET, Jan. 18, 136-140

32. Stern, M. (1981)
Kuhmilchproteinintoleranz - Klinik und Pathogenese
Monatsschr. Kinderheilkd. 129, 18-26

33. Sumithran, E., N. Iyngkaran (1977)
Is jejunal biopsy really necessary in cow's milk protein intolerance?
THE LANCET, Nov. 26, 1122-1123

34. Schloßmann, A. (1905)
Über die Giftwirkung des artfremden Eiweißes in der Milch auf den Organismus des Säuglings
Arch. Kinderheilkunde 41, 99-103

35. Visakorpi, J.K. and P. Immonen (1967)
Intolerance to Cow's Milk and Wheat Gluten in the Primary Malabsorption Syndrome in Infancy
Acta Paediatr. Scand. 56, 49-56

36. Visakorpi, J.K. (1980)
Nahrungsmittelintoleranz im Säuglingsalter
Monatsschr. Kinderheilkd. 128, 166-169

37. Vitoria, J.C., M.E. Aranjuelo, J. Rodriguez-Soriano (1978)
Jejunal biopsy in cow's milk protein intolerance
THE LANCET, April 1, 722-723

38. Waldmann, Th. A., D. Wochner, L. Laster et al (1967)
Allergic Gastroenteropathy: A Cause of Excessive Gastrointestinal Protein Loss
The New England Journal of Medicine, Vol. 276, No. 14, 761-769

39. Walker-Smith, J., M. Harrison, A. Kilby et al (1978)
Cow's milk-sensitive enteropathy
Arch. Dis. Childh., 53, 375-380

40. Whitington, P.F., R. Gibson (1977)
Soy Protein Intolerance: Four Patients With Concomitant Cow's Milk Intolerance
Pediatrics Vol. 59, No. 5, 730-732

Tabellarischer Lebenslauf

Geburtstag:	24. März 1940
Geburtsort:	Lohr a. Main
Eltern:	Anton Schnurr Beruf: Schreiner
	Cölestine Schnurr Beruf: Hausfrau
	geb. Schwerdhöfer
1946-1953:	Besuch der Volksschule Lohr a. Main
1953-1956:	Besuch der Kaufmänn. Mädchenmittelschule der Franziskanerinnen Lohr a. Main mit dem Abschluß der Mittleren Reife
1956-1972:	tätig als Stenokontoristin und Sekretärin in verschiedenen Betrieben
1966-1970:	Besuch des Abendgymnasiums für Berufstätige in Offenbach/M. Abschluß: Abitur
1972-1979:	Studium der Medizin an der Joh.Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/M
5.7.1979:	Approbation
10.7.1970:	Eheschließung mit Michael Richter, Medizinstudent
24.2.1974:	Sohn Martin
4.5.1980:	Sohn Niklas

Anne Marie Richter

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die am Fachbereich Humanmedizin Frankfurt a.M. zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

"KUHMILCHPROTEIN-INTOLERANZ
Eine retrospektive Studie über 34 Patienten des Zentrums der Kinderheilkunde Frankfurt/M
1974 - 1980"

im Zentrum der Kinderheilkunde, Abteilung für Allgemeine Pädiatrie, unter Leitung von Herrn Priv.Doz. Dr. med. S.W. Bender ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt habe und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keinem Fachbereich Humanmedizin bzw. an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Offenbach a.M., den 21.3.1983

Anne Marie Richter